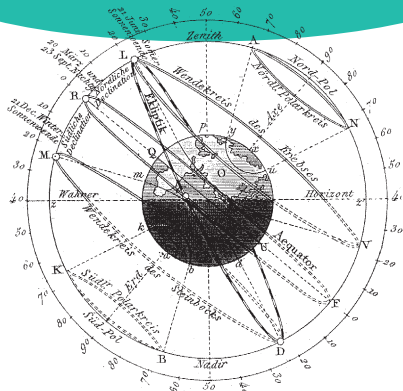


【解説】



細胞のタンパク質発現リソース配分とタンパク質発現キャパシティ

守屋央朗

細胞の機能は数千種類のタンパク質が協調的に働くことで達成される。それぞれのタンパク質の発現量はどのように決まっているのだろうか、またその量が変化したときに何が起きるのだろうか？ 本稿では、主に酵母を対象として、近年のオーミクスデータや筆者らのタンパク質発現限界のシステムティックな測定結果などを通じて、細胞がタンパク質発現リソースをどのように配分しているのか、細胞がどれくらいのタンパク質発現のキャパシティをもっているのかという視点で細胞を眺めてみたい。なお、本稿のデータや図の一部は、最近筆者が執筆した文献¹から引用している。詳細な内容についてはそれも合わせて参照していただきたい。

細胞内のタンパク質の発現量

細胞内で働くタンパク質それぞれの発現量は大きく異なっている。これは当たり前のように思われるが、細胞内のすべてのタンパク質（プロテオーム）の発現量が正確にわかるようになったのは比較的最近のことである。出芽酵母を用いて細胞内のすべてのタンパク質の発現量を組織的に解析しようとした試みは2003年に発表され

た²。この研究では、酵母のそれぞれのタンパク質が Tandem Affinity Purification (TAP)-tag との融合タンパク質として発現する酵母株を作製し、ウエスタンブロットティングによりそれぞれのタンパク質の発現量を定量した。驚くべき労力を使ったであろう Ghaemmaghami らの仕事である。この定量結果は長い間、ほかのさまざまな研究で利用されるタンパク質発現量データの「ゴールドスタンダード」であった。最近、質量分析の技術が大きく発達し、遂に Ghaemmaghami らのデータの網羅性と精度を超えた。現在の酵母のタンパク質発現量のスタンダードとしては、Kulak らの質量分析のデータ³を用いるのが良いだろうと筆者は考えており、本稿の以下の議論ではこのデータを用いる。

ちなみに、さまざまな生物におけるタンパク質発現量のデータは、PaxDb というデータベースに集められている⁴。ここでは、タンパク質複合体の構成要素の化学量がデータセット内でどれくらいそろっているかを指標にして、そのデータセットの信頼性を評価している（スコアの低いものほど信頼性が高い）。ちなみに、Ghaemmaghami らの TAP-tag による定量では 4.71、質量分析デスコアの低いものは 22 以上となっており、Ghaem-

Resource Allocation and Capacity of Protein Expression in a Yeast Cell
Hisao MORIYA, 岡山大学異分野融合先端研究コア

maghamiらのデータの信頼性はそれほど高くないことがわかる。各タンパク質のC末にTAP-tagを付けたことによる発現の変化がこの原因の一つであろう。

■ プロテオマップによりタンパク質発現リソースの配分を可視化する

プロテオーム解析によって得られた数千のタンパク質の発現量を単にテーブル（あるいはデータベース）として眺めていても、データのもつ生物学的な意義を直感的に理解することは難しい。たとえば、それぞれの研究者が自分に興味のあるタンパク質の発現量について知るためにこのテーブルを利用することはできるだろう。しかし、そのような作業からはプロテオームの全体像をイメージすることはできない。図1Aはそれぞれのタンパク質を発現量の高い順に並べたものである。それぞれのタンパク質はログスケールで発現量が異なるということはわかるが、これでも全体像をイメージすることにはつながらない。大規模データは、人間の直感で理解できるようにうまく可視化することが重要だ。

「プロテオマップ (proteomap)⁶⁾」は、近年開発されたプロテオームを可視化するための方法である（実際にはトランスクリプトームにも適応できる）。プロテオマップは、それぞれのタンパク質の発現量をポリゴンの面積として表す。さらに、それぞれのタンパク質を機能カテゴリーと関連づけ、機能が近いタンパク質を隣接したポリゴンとして同じ色彩で表示する。表示の階層は5段階に別れており、最も下の階層がタンパク質名での表示、それ以上の階層が機能カテゴリーの詳細度の異なる階層となっている。図1Bはプロテオマップを用いて可視化したKulakらの酵母のプロテオームデータである（階層レベル3とレベル1）。このように可視化すると、細胞が自身のリソースをどのような細胞プロセスに配分

しているかがよくわかる。増殖中の酵母のほとんどのタンパク質は、代謝とタンパク質の合成に割り当てられている。

■ タンパク質合成は細胞にとって最もエネルギーを必要とするプロセスである

上記のように、プロテオマップを用いてタンパク質発現量という指標で酵母細胞を眺めると、代謝とタンパク質合成に最も大きなリソースを配分していることがわかった。それでは、エネルギーという点では細胞はどのようなプロセスに最も大きな配分をしているのだろうか？ これがはっきりと議論できるようになったのも比較的最近のことである。2012年にマイコプラズマの全細胞の数理モデル（シミュレーター）が完成した⁶⁾。この数理モデルにより、細胞内でのさまざまなプロセスが統合的に理解できるようになり、細胞内のどのようなプロセスでどれだけのエネルギーが作られ、消費されているかの全体像がわかるようになり、最もエネルギーを多く使っているプロセスはタンパク質合成であり、実にATPとGTPの44%以上がタンパク質合成に使われていることがわかった。

このことから、細胞は、細胞中により多く存在するタンパク質が働くプロセスに対してより多くのリソースを投資し、そのプロセスから投資に見合うさらなるリソースを得ていると考えられる。増殖のためのエネルギーを取り出すために大量の解糖系酵素を用意し、タンパク質を次々と作り出すために大量のリボソームタンパク質を準備している酵母細胞は、「自らの使命は自身の維持と増殖のためにある」と語っているようですらある。

なお、この「細胞像」は、細胞種により異なると考えられる。細胞の機能が分化した多細胞生物の細胞では、大きく異なる像が浮かび上がるだろう。たとえば、ヒト

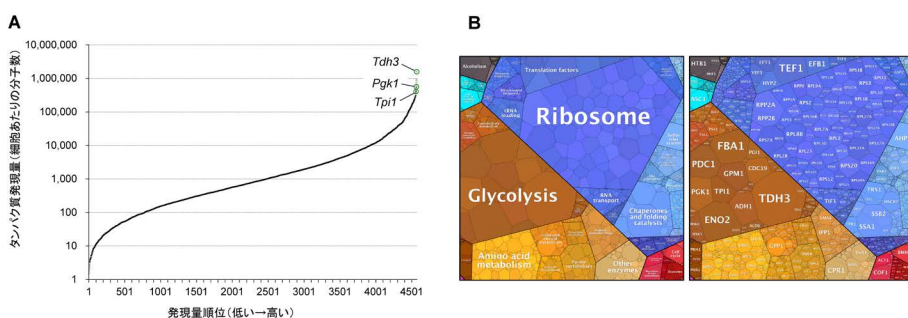


図1 ■ 出芽酵母 (*S. cerevisiae*) の各タンパク質の発現量

A. 発現量の低いものから高いものへと順番に並べ、それぞれのタンパク質の細胞あたりの分子数を示したグラフ。タンパク質の発現量はログスケールで異なっていることがわかる。発現量の高い解糖系酵素を丸で示している。B. タンパク質の発現量のプロテオマップによる表示。左がプロテオマップレイヤーレベル3、右がレベル1での表示。細胞のリソースがどのように割り当てられているかがわかる。文献1より引用。

の培養細胞では代謝に割り当てられるリソースは酵母ほど大きくなく、代わりに細胞の運動や結合に用いられる細胞骨格関連タンパク質に多くのリソースが割り当てられている⁶⁾。

タンパク質の量は発現レベルで最適化されている

タンパク質発現が細胞にリソースを要求することを考えると、タンパク質は細胞内で、「必要なときに必要な量」発現すべきであると考えられる。先に述べたプロテオームの信頼度を評価する指標ともなっているように、複合体の構成要素の化学量は、おおむねそろっている。たとえば、図1Bで示したようにリボソームを構成するタンパク質の発現量はおおむねそろっている。また、同一のパスウェイで働く酵素群の発現量も互いに近い量となっている。近年開発されたリボソームプロファイリングによる研究から、複合体の構成因子の発現量はタンパク質合成の段階で厳密に最適化されていることがわかっており⁷⁾、このことからタンパク質の発現量は「必要なときに必要な量発現する」という原理が働いていることがわかる。以上のように、細胞は合成速度を最適化することで必要なときに必要な量のタンパク質を作り、最も効率的に無駄なく細胞の機能を営んでいるのである。トヨタ自動車が経済効率を高めるために作り上げた生産技術、「ジャストインタイム生産システム」を見ているかのようだ。

細胞システムのロバストネス

ここまでは、「精巧に最適化されたシステム」としての細胞像を紹介してきた。しかし、細胞が置かれた環境やタンパク質発現のプロセス、それぞれのタンパク質の特性や機能する細胞内の場所などを考えると、設計どおりの量でうまくタンパク質を発現することの難しさが想像できる。

あるタンパク質の発現量は基本的に合成と分解のバランスで決まっている。合成はmRNAの合成（転写）とタンパク質の合成（翻訳）に分けられ、分解はmRNAの分解とタンパク質の分解に分けられる。これらのプロセスはさらに、mRNAの核外輸送やシャペロンによるタンパク質のフォールディング、タンパク質の細胞内輸送、自然に起きるタンパク質の不活性化やプロテアソームによる分解、オートファジーによる分解などに細かく分けられる。これらすべてが生化学反応で行われるため、タンパク質発現は、温度やpH、分子の揺らぎの影

響を受ける運命にあることがわかる。さらに、個体間での遺伝子配列の多様性もタンパク質の発現量や活性に影響を与えるだろう。細胞老化は細胞内のプロセスがスムーズに働くことを妨げるだろう。タンパク質発現は綺麗事ではなく、さまざまな要因によってかき乱されるのだ。このような乱れを生む内的・外的な要因のことを「摂動（せつどう）や擾乱（じょうらん）」と呼ぶ（英語ではperturbation）。これは先に挙げた生産工場を再びたとえ話として用いることができる。生産ラインをいくら高度に最適化しても、想定内・想定外のエラーにより完全に狙った数の製品を作れるとは限らない。

生産の現場ではこのようなエラーに対応するシステムを作り上げているが、細胞も同じように摂動にもかかわらず細胞の機能を維持しようとするシステムを作り上げている。摂動の影響があってもタンパク質発現が乱れないようにする機構は、安全工学の言葉を借りればフルプルーフであり、摂動の影響でタンパク質の発現量が乱れても細胞の機能を全体として維持させる機構はフェイルセーフという言葉で表される。これら両者を合わせて、摂動にもかかわらず機能を維持する特性「ロバストネス（頑健性）」という言葉で表される。ロバストネスという言葉が生物学で頻繁に使われるようになったのは1990年代の後半で、細胞のさまざまな機能が分子レベルから一貫したシステムとして理解されるようになってからだ。生命システムを数理モデルにより解析している最中に、タンパク質の発現量が多少変動してもその機能を維持できることがさまざまな生命システムで見つかり、ロバストネスが普遍的な現象であることが認知され始めた。現在は、ロバストネスを高めることが細胞システムの設計原理の一つであるという考え方が定着している^{8,9)}。これは、淘汰圧という摂動にさらされながら細胞システムが進化し続けてきたという事実を考えると、ごく当然のことかもしれない。

細胞はタンパク質発現量の変動をどれくらい許容するか？

ここまでの話をまとめると、「細胞内のタンパク質の発現量は必要なときに必要な分だけ発現するように最適化されていて、それが細胞にとって最も好ましい。しかし、摂動の影響でなかなか設計どおりにはならない。だから細胞システムは摂動に対応できるようにシステムを構築し、多少の発現量の乱れがあっても全体としての機能を破綻させないようにしている」、ということになる。それでは、それぞれのタンパク質の発現量は、どれくらい乱れても細胞の機能は正常に維持されるのだろうか？

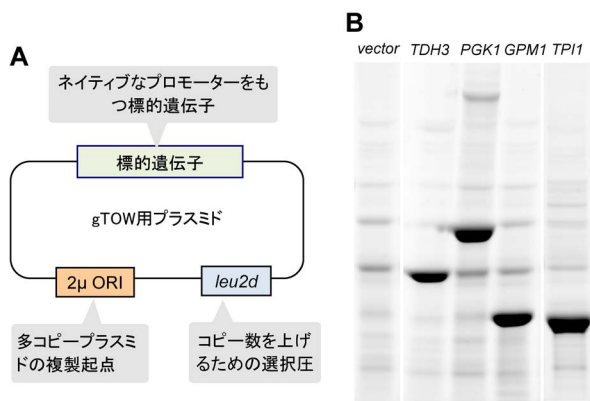


図2 ■ gTOW 実験により解糖系酵素を限界まで発現させる

A. gTOW 用プラスミドの構造. gTOW 実験では、ネイティブなプロモーターをもつ標的遺伝子を組み込んだ多コピープラスミドのコピー数を栄養要求性マーカー (*leu2d*) の選択圧を用いて上げ、標的遺伝子の「コピー数限界」を測る. B. gTOW 実験で解糖系酵素遺伝子をコピー数限界まで上げたときの各タンパク質の発現量. 細胞抽出液をLDS-ポリアクリルアミド電気泳動により分離した. 各タンパク質が大量に細胞内に発現していることがわかる.

細胞システムはタンパク質発現の乱れに対してどれくらいロバストなのだろうか？

私たちはこの疑問に答えるために、酵母細胞内でそれぞれの遺伝子のコピー数を上げ、何コピーまで上げたら細胞の機能が破綻するのか（細胞増殖が阻害されるのか）を調べている. このために用いた実験系を、「遺伝子つなひき (gTOW) 法」と私たちは呼んでいる. 詳細は筆者のウェブサイト⁽¹⁰⁾を参照していただきたいが、簡単に説明すると、図2Aに示したような多コピープラスミドに標的遺伝子をネイティブなプロモーターごと組み込み、このプラスミドの細胞内でのコピー数を栄養要求性マーカー *leu2d* の選択圧を用いて上昇させる. 標的遺伝子をもたないプラスミドであれば、約150コピー程度までコピー数が上がる. 標的遺伝子の過剰発現が細胞増殖を阻害する場合、プラスミドのコピー数は標的遺伝子の過剰で細胞増殖が阻害される「コピー数限界」に近い値となる. ネイティブなプロモーターをもつ標的遺伝子のコピー数を上げた場合、染色体にある標的遺伝子の発現量（すなわちネイティブな発現量）からコピー数倍だけ過剰にタンパク質が発現すると期待される. このように、gTOW 法ではコピー数限界を測ることで、間接的にタンパク質の過剰発現の限界をネイティブな発現量からの倍数として測ることができる. たとえば、ある標的遺伝子のコピー数限界が100である場合、その標的遺伝子から発現するタンパク質の過剰発現の限界はネイティブなレベルから100倍であると期待される. ただし、これは必ずしもすべてのタンパク質にあてはまるわ

けではない. 実際、私たちはコピー数の上昇がタンパク質発現の上昇に結びつかないタンパク質を発見している. これは上記のフルプルーフ機構と言え、私たちはこの機構についても研究を行っているが本稿では割愛する.

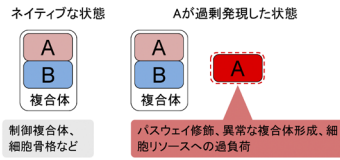
私たちはgTOW法を用いて出芽酵母がもつ約6,000すべての遺伝子についてコピー数限界を調べた⁽¹¹⁾. その結果、全体の80%以上の遺伝子では、それぞれ100以上にコピー数を上げて細胞の機能が維持されることがわかった. すなわち、酵母の細胞システムは、一般的にタンパク質の過剰に対してロバストであると言える. 一方で、100程度の遺伝子では、コピー数を10以下に上げただけで細胞の機能が破綻することもわかった. つまり、あらゆるタンパク質の過剰に対して細胞システムはロバストなわけではなく、非常にロバストネスの低い（脆弱な）部分も併せ持っているのだ.

化学量不均衡が細胞システムに脆弱性を生む

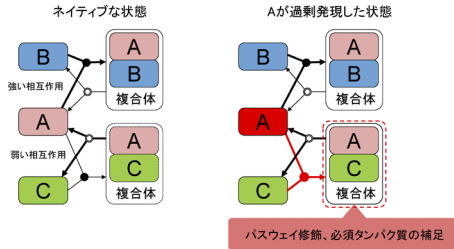
コピー数限界の低い一群のタンパク質がもつ特徴、すなわちタンパク質の発現変動が細胞システムに対して強い悪影響を与える部分の特徴とはどのようなものだろうか？ 現在明確に見えているのは、複合体の構成バランスの乱れ、「化学量不均衡」である（図3A）. コピー数限界の低い一群のタンパク質には、複合体のサブユニットが有意に多く含まれていた⁽¹¹⁾. また、コピー数限界の低いタンパク質のいくつかでは、その複合体パートナーをともに過剰に発現させてやることで、コピー数限界を上げることができた⁽¹¹⁾.

先に述べたように、タンパク質複合体の構成因子の発現量は、かなり正確にそろえられている. これは、構成因子の発現量のバランスが乱れることが細胞にとって好ましくないということを表している. 余剰に作られた構成因子は細胞にとって無駄なだけでなく、異常な活性化を起こしたり、本来相互作用しないタンパク質と相互作用したりして、細胞の機能に深刻なダメージを与えることがある⁽¹⁾. 化学量不均衡は、タンパク質複合体がさまざまな機能を担う細胞というシステムならではの脆弱性だと筆者は当初考えていたが、これも生産工場の例が使える. 必要のない部品は工場内のスペースを圧迫するだけでなく、部品の性質によっては工場内で働く労働者の健康を害してしまうということになる. したがって、部品の生産はなるべく必要なときに必要な量作るべきであり、余った部品はなるべく迅速に処分すべきだといえる.

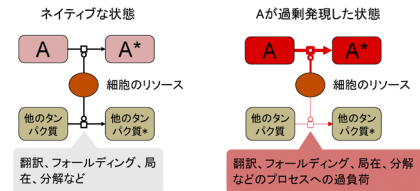
A. 化学量不均衡 (stoichiometry imbalance)



C. 乱雑な相互作用 (promiscuous interaction)



B. リソース過負荷 (resource overload)



D. パスウェイ修飾 (pathway modulation)

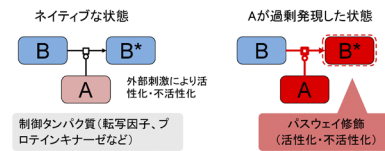


図3 ■ タンパク質の過剰発現による増殖阻害の主要な原因

タンパク質を過剰発現した際に起る細胞増殖阻害の主要な原因は大きく4つに分類できる。A. 化学量不均衡：複合体の構成因子間の量のバランスが乱れることにより細胞機能に悪影響を及ぼす。B. リソース過負荷：タンパク質の発現や局在化などに使われるリソースが過剰発現したタンパク質に奪われ、ほかの重要なタンパク質に対するリソースが枯渇する。C. 乱雑な相互作用：本来起きない相互作用が増強されることで細胞機能に悪影響を及ぼす。D. パスウェイ修飾：制御タンパク質の過剰により、ネイティブな状態では起きない条件でパスウェイの活性化・不活性化が起る。文献1より改変。

タンパク質発現量を変動させたときに第一に現れる脆弱性が化学量不均衡であることは自明であるとも考えられる。なぜならば、細胞内のタンパク質の発現量は、そもそも何らかのバランスにより決まっているからだ。複合体の構成要素の量はその複合体を作る別の構成要素とのバランスにより決まる。ある複合体の量は、その複合体が働くプロセスのほかの複合体とのバランスにより決まる。各細胞内プロセスで使われるリソースはほかのリソースとのバランスにより決まる。タンパク質の発現量がバランスの結果決まっている以上、発現の乱れが最も強く悪影響を及ぼすのは、バランスの乱れにより生じる部分だろう。

ちなみに酵母細胞がもつタンパク質の約30% (約2,000) は複合体の構成因子である。上記のようにコピー数限界の低いタンパク質には複合体の構成因子が多く含まれていたが、複合体の構成因子だからといって必ずしもコピー数限界が低いわけではない。多くの複合体の構成因子では、バランスの乱れが生じたときにこれを回避するメカニズムがあるのかもしれない。

酵母細胞のタンパク質発現キャパシティ

先に述べたように、gTOW法の特徴は、ネイティブな発現量からコピー数分だけ標的的タンパク質を過剰発現させることである。この特徴を踏まえながら、図1B

のプロテオームのデータを見ているとあることに気づく。ネイティブに大量に発現しているタンパク質は、gTOWでは膨大なタンパク質を細胞中にするものではないか？

図1Bで見えるように、細胞内でそもそも大量に発現している一群のタンパク質は解糖系の酵素群である。また、酵母のプロテオーム中で最も大量に発現しているタンパク質はTdh3であり、1細胞当たり100万分子以上ある。これは、酵母で発現している全タンパク質の分子数を足し合わせた数の3.3%に当たる。gTOWで測定したTDH3のコピー数限界は細胞当たり4.3コピーであり、単純に計算するとgTOW実験下でのTdh3の発現量は、 $3.3\% \times 4.3 = 14.2\%$ となる。Tdh3が細胞内の全タンパク質の14%程度になったときに細胞の増殖が阻害されるのだ。そのほか2つの解糖系酵素についても同様な計算をしてみると、Tpi1では分子数として全プロテオームの56.5%に及ぶことがわかる。実際にこの状態の酵母細胞の抽出液をポリアクリルアミド電気泳動で解析してみると、膨大な量の解糖系酵素が発現していることがわかる (図2B)。筆者はこれまで出芽酵母がこれほど大量のタンパク質を作る能力があるとは思っていなかったため、この像を見たときに驚いた。それと同時に、この結果から酵母にはそれだけのタンパク質を作るキャパシティがあるのだということを認識した。

上記の計算はタンパク質の分子数であった。タンパク

表1 ■ gTOW 実験下でのタンパク質発現レベルの推定*

遺伝子名	一細胞あたりの分子数 (全プロテオームに 対する割合) (#1)	コピー数 限界 (#2)	タンパク質 大きさ (アミノ酸) (#3)	#1×#2分子数 (全プロテオームに 対する割合)	#1×#2×#3アミノ酸 (全プロテオームに 対する割合)
<i>TDH3</i>	1575311 (3.3%)	4.3	332	6801949 (14.2%)	2258246952 (14.0%)
<i>PGK1</i>	561265 (1.2%)	22.0	416	12358595 (25.8%)	5141175549 (31.9%)
<i>TPII</i>	395237 (0.8%)	68.5	248	27054398 (56.5%)	6709490697 (41.6%)
<i>RPL9A</i>	265169 (0.6%)	6.2	191	1642828 (3.4%)	313780172 (1.9%)
<i>RPS12</i>	258298 (0.5%)	6.2	143	1611136 (3.4%)	230392526 (1.4%)
全プロテオーム	47,900,214	—	—	—	16,130,396,439

*文献1より改変

質合成のキャパシティで考えるならば、大きなタンパク質ほど1分子を合成するのに必要なリソースは大きくなると考えられる。したがって、上記の最大発現分子数に分子の大きさ（アミノ酸数）を掛けると、アミノ酸数として発現のキャパシティが計算できる。これはプロテオームデータとgTOWコピー数限界を用いたラフな計算結果であるが、Tpi1であれば全プロテオームの41.6%という値が出てくる。これらの酵素のコピー数限界を決めている要因が、タンパク質を作りすぎている—酵母のタンパク質発現キャパシティを圧迫している—のだとすれば、ここで計算されたアミノ酸数は、酵母がもつタンパク質合成の最大キャパシティであるということになる。ただし、これらのタンパク質は解糖系酵素であり、それらの過剰は代謝に悪影響を及ぼす可能性があるもので、実は酵母はさらに多くのタンパク質を発現するキャパシティがあるかもしれない。一方で、ここで計算された限界にはるかに及ばないのに細胞の増殖を阻害するタンパク質は、タンパク質発現キャパシティの圧迫ではない理由で細胞の機能に悪影響を与えているのだと言える。たとえば、リボソームタンパク質は一般的に発現量の高いタンパク質であるが、Rpl9AやRps12などのコピー数限界が低いタンパク質の発現量は解糖系タンパク質群のそれよりはるかに低い（表1）。したがって、リボソームタンパク質の過剰はタンパク質合成キャパシティの圧迫以外の理由で細胞の増殖を阻害するのだと考えられる。

ところで、ここで得られた結果は、細胞のタンパク質合成は普段フルに使われておらず、数十%程度の「余剰なキャパシティ」をもっていることを示している。これは何を意味しているのだろうか？一つの可能性として、環境が変動したときにタンパク質発現パターンを急速に変化させる際に、この余剰・余裕が使われるのかもしれない。書き入れどきに追加注文が入っても生産が追いつくように、工場をフル稼働させていない状態という

ことなのかもしれない。

なお、図1Aで示したようにネイティブなタンパク質の発現量はログスケールで異なっており、「ネイティブな発現量×限界コピー数」の計算の結果、出芽酵母のタンパク質のほとんどは細胞内のタンパク質の1%以下にしかない。したがって、コピー数限界の低いタンパク質の限界を決めている要因はタンパク質発現キャパシティの限界以外の要因によるものであると考えられる。また、コピー数限界が100以上のタンパク質については、プロモーターを強力なものに置換してからコピー数を上げて、タンパク質発現キャパシティを圧迫する程度に発現できるのかを調査する必要があるだろう。

タンパク質負荷・リソース負荷

タンパク質合成のキャパシティは何によって決まっているのだろうか？細胞の機能に何の悪影響も与えないタンパク質を過剰にした場合に生じる細胞増殖の遅延は「タンパク質負荷 (protein burden/cost)」と呼ばれている⁽¹²⁾。タンパク質負荷は、そのタンパク質の合成に細胞のリソース、特にタンパク質合成のリソース（リボソーム）が割かれることが原因であると考えられている⁽¹³⁾。工場の生産ラインが、全く役に立たない製品を大量に作られている状態を想像すればよい。この状態では、本来必要なタンパク質が作られないだけでなく、リボソームそのものも作られなくなってしまう。先に述べたように細胞がタンパク質合成に膨大なエネルギーを使う。無駄なものを大量に作られている酵母はさぞかし疲れているだろう。

このような、リソースに対する過負荷がタンパク質の発現限界を決めるということを考えると、それぞれのタンパク質には独自のリソースへの負荷があることが想像できる。たとえば、積極的に分解されるタンパク質の過剰はプロテアソームというリソースを奪うし、フォール

ディングが必要なタンパク質はシャペロンというリソースを奪う。膜タンパク質は膜面積というリソースを奪い、オルガネラに局在するタンパク質はオルガネラへの局在マシナリーのリソースを奪う (図3B)。それぞれのタンパク質の発現量の限界は、リソースをどれだけ奪うかによっても決まりうる。たとえば、近年mPOS/UPRamという現象が報告された^(14, 15)。これはミトコンドリアに輸送されるべきタンパク質を大量に発現させたときに、前駆体タンパク質が細胞質に蓄積することで引き起こされるストレスである。ミトコンドリアへのタンパク質輸送が特殊な輸送体を介して行われることを考えると、それらには輸送のキャパシティがあり、輸送されるタンパク質を過剰に発現した場合には輸送体のキャパシティを圧迫し、ミトコンドリア内にタンパク質が輸送できなくなる。

おわりに

以上、本稿では特に細胞がタンパク質合成にどのようなリソース割り当てをしていて、それぞれの発現量が変動するとどのようなことが起きるのかについて解説してきた。本稿では、特にバランスの乱れやリソースへの負荷といった視点でタンパク質の過剰発現が及ぼす悪影響を見てきた。そのほかにも、それぞれのタンパク質の本来の機能や物性などが引き起こす過剰発現による悪影響—乱雑な相互作用 (promiscuous interaction) やパスウェイ修飾 (pathway modulation)—も知られている (図3Cと3D)。この研究の究極のゴールは、あらゆるタンパク質の発現限界を決める要因を知ることである。本稿で述べたいくつもの知見は、「言われてみれば当たり前」に思えることが多い。しかし、たとえばタンパク質発現のキャパシティを圧迫できるほど大量に発現できるタンパク質—細胞の機能に悪影響を及ぼさないタンパク質—ですら、それがどのようなものかほとんどわかっていない。大量発現しようとしたときに、タンパク質が作られない、細胞の増殖が阻害される、そういったタンパ

ク質の性質を知るためには、細胞リソースのキャパシティを知るところから始める必要がある。

文献

- 1) H. Moriya: *Mol. Biol. Cell*, **26**, 3932 (2015).
- 2) S. Ghaemmaghami, W.-K. Huh, K. Bower, R. W. Howson, A. Belle, N. Dephoure, E. K. O'Shea & J. S. Weissman: *Nature*, **425**, 737 (2003).
- 3) N. A. Kulak, G. Pichler, I. Paron, N. Nagaraj & M. Mann: *Nat. Methods*, **11**, 319 (2014).
- 4) M. Wang: PaxDb, <http://pax-db.org/>, 2009.
- 5) W. Liebermeister, E. Noor, A. Flamholz, D. Davidi, J. Bernhardt & R. Milo: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 8488 (2014).
- 6) J. R. Karr, J. C. Sanghvi, D. N. Macklin, M. V. Gutschow, J. M. Jacobs, B. Bolival Jr., N. Assad-Garcia, J. I. Glass & M. W. Covert: *Cell*, **150**, 389 (2012).
- 7) G.-W. Li, D. Burkhardt, C. Gross & J. S. Weissman: *Cell*, **157**, 624 (2014).
- 8) H. Kitano: *Nat. Rev. Genet.*, **5**, 826 (2004).
- 9) 守屋 央朗 (監修): *細胞工学*, **33** (2014).
- 10) H. Moriya: HM's website, <http://tenure5.vbl.okayama-u.ac.jp/~hisaom/>, 2008.
- 11) K. Makanae, R. Kintaka, T. Makino, H. Kitano & H. Moriya: *Genome Res.*, **23**, 300 (2013).
- 12) A. L. Koch: *J. Mol. Evol.*, **19**, 455 (1983).
- 13) I. Shachrai, A. Zaslaver, U. Alon & E. Dekel: *Mol. Cell*, **38**, 758 (2010).
- 14) X. Wang & X. J. Chen: *Nature*, **524**, 481 (2015).
- 15) A. Varabyova, M. Lirski, P. Chroscicki, S. Mroczek, E. Januszewicz & A. Dziembowski: *Nature*, **524**, 485 (2015).

プロフィール



守屋 央朗 (Hisao MORIYA)

<略歴>1998年神戸大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了。三菱化学生命科学研究所, Washington University, 科学技術振興機構などを経て, 現職<研究テーマと抱負>酵母細胞をモデルとして細胞システムの構築原理を知ること。特に, タンパク質の過剰発現が引き起こす細胞増殖阻害の原理を明らかにしたい<趣味>マラソン<研究室ホームページ><http://tenure5.vbl.okayama-u.ac.jp/>

Copyright © 2016 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.54.555